

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. L. Demling

Vergleich zweier Schluckthrombinpräparate
bezüglich ihrer Wirkung auf den
endogastralen pH-Wert und den Gerinnungs-
mechanismus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Hartwig Bauer

aus

Mindelheim

1972 # 592

Dissertationsdruck W. Blasaditsch, 89 Augsburg, Theodor-Heuss-Platz 3

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Vergleich zweier Schluckthrombinpräparate
bezüglich ihrer Wirkung auf den endogastralen pH-Wert
und den Gerinnungsmechanismus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Hartwig Bauer

aus

Mindelheim

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 4.12.1972

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
E i n l e i t u n g	
Definition der Begriffe und Problemstellung	1
M a t e r i a l u. M e t h o d e	
Versuchsordnung	4
Methodik	6
Bestimmungsmethoden	7
Methoden der statistischen Auswertung	8
H a u p t t e i l	
Ergebnisse	9
Diskussion	13
Z u s a m m e n f a s s u n g	17
L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	18

Vergleich zweier Schluckthrombinpräparate bezüglich
ihrer Wirkung auf den endogastralen pH und den Ge-
rinnungsmechanismus

Das gastroduodenale Ulkus ist ein sehr häufiges Leiden; bis zum 65. Lebensjahr werden etwa 10 % der Bevölkerung davon betroffen (16). Die häufigste und gefährlichste Komplikation dabei ist die Ulkusblutung, die in 1 - 5 % der Fälle zum Verblutungstode führt (13). Aus diesen Zahlen ergibt sich die Wichtigkeit der therapeutischen Konsequenzen.

Während die früheren Jahrzehnte durch die Auseinandersetzung zwischen chirurgischen (Finsterer) und konservativen Behandlungsmethoden (Kalk) geprägt waren, haben heute beide Verfahren ihren festen Platz in der Therapie. Die konservative Behandlungsweise wurde durch immer neue Aspekte belebt. So wird heute auch die intragastrale Thrombinbehandlung der massiven Magenblutung empfohlen (4, 6, 8, 10, 11, 13, 24). Die Wirkung wird von den verschiedenen Untersuchern sehr unterschiedlich beurteilt (5, 8, 13, 18). Dies dürfte seinen Grund vor allem in der Frage haben, ob bei der intragastralen Thrombinapplikation eine effektive Pufferlösung Verwendung findet.

Die in der Praxis zur Verfügung stehenden Thrombinpräparate enthalten außer reinem Rinderthrombin, Lactose, einen serotoninähnlichen Vasokonstriktor und eine Puffersubstanz. 1,5 g dieser Präparate entsprechen 16000 NIH E Thrombin. Eine NIH ("National Institute of Health") Einheit Thrombin koaguliert 1 ml einer standardisierten Fibrinogenlösung bei 28°C in 15 sec.

Thrombin hat seit seiner Isolierung 1950 durch Seegers (22) einen festen Platz in der Behandlung von Blutungen gleich welcher Genese. Man erwartet von ihm eine Aktivierung der Blutgerinnung im Sinne einer lokalen Hämostase, ausgehend von der Tatsache, daß Thrombinzusatz zu Blut einen Thrombozytenzerfall bewirkt, wobei der Prothrombinumwandlungsfaktor gebildet und damit die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin ermöglicht wird.

Chemisch ist Thrombin ein leicht löslicher Eiweißkörper mit einem isoelektrischen Punkt von 4,3. Die Aktivität des Thrombins ist somit pH-abhängig und liegt um den Neutralpunkt (22). Hieraus ergibt sich die Forderung nach Schaffung eines optimalen Milieus bei einer Thrombinbehandlung. Bei akuten gastraln Blutungen heißt das ein Milieu um den Neutralpunkt (18). Die vorliegende Arbeit vergleicht zwei Thrombinpräparate mit verschiedenen Puffersubstanzen unter obigem Gesichtspunkt, bei

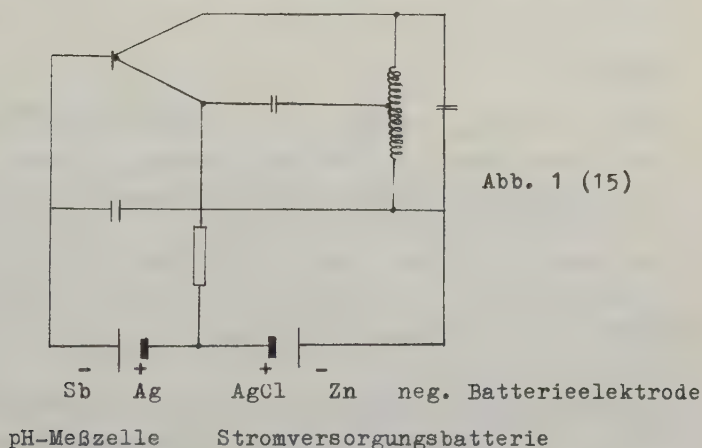
gleichzeitiger Berücksichtigung der entstehenden Veränderungen im gesamten Gerinnungssystem, Präparat A enthält Phosphatpuffer während Präparat B ein Natriumphosphat-Magnesiumhydroxid-Gemisch beigegeben ist.

VERSUCHSANORDNUNG

Die Bestimmung der pH-Verhältnisse im Magen wurde mit Hilfe einer Endoradiosonde, der sog. Heidelberger Kapsel, und dem dazu gehörenden automatischen, direkt-registrierenden Empfangsgerät vorgenommen (14, 15).

Die Heidelberger Kapsel ist ein schluckbarer Hochfrequenzsender von der Größe einer Antibiotikakapsel, einem Gewicht von 1 g und einer mittleren Betriebsfrequenz von 1,9 MHz. Die zum Betrieb benötigte Energie wird einer eingebauten Batterie mit konstanter Spannung entnommen (1). Die im Innern der Kapsel untergebrachte Batterie besteht aus einer Zink- und Silberchlorid-elektrode mit physiologischer Kochsalzlösung als Elektrolyt. Der Elektrolyt wird unmittelbar vor der Messung in die Batterie gegeben und durch saugfähige Füllung gebunden. Das pH-Meßsystem setzt sich aus einer äußeren Antimonringelektrode und der Silberchloridelektrode der Batterie zusammen. Abhängig von der Wasserstoffionen-Konzentration im physiologischen Meßbereich ändert sich proportional die von der Kapsel abgestrahlte Frequenz um etwa 10 KHz je pH. Diese Strahlung wird von einer Gürtelantenne, die der Proband in passender Höhe umgelegt trägt, empfangen, einem Empfänger zugeführt und nach Verstärkung und Umformung mittels eines

Schreibers registriert. Die drei senkrecht aufeinanderstehenden Antennensysteme gewährleisten auch bei Richtungsänderung des Intestinalsenders optimalen Empfang.



Voraussetzung für die einwandfreie Durchführung des Verfahrens ist die Aktivierung der eingebauten Trockenbatterie durch kurzzeitiges Eintauchen der Kapsel in physiologische Kochsalzlösung und Eichung des Kapselempfangssystems durch Einbringen der Kapsel in Pufferlösungen mit bekanntem pH-Wert (pH 1 und pH 7). Der Sender ist nur zu einmaligem Gebrauch bestimmt und verläßt den Pat. auf natürlichem Wege (7).

Vergleichende Untersuchungen zwischen quantitativer Sekretionsanalyse und endogastraler Titration mit der Heidelberger Kapsel als pH-Indikator ergaben eine genügende Koordination, das zeigten Arbeiten von Ottenjann (17) und Pfister (20).

METHODIK

Bei 44 nüchternen Patienten wurde mit Hilfe der Endoradiosonde 15 min lang die Basalsekretion aufgezeichnet. Anschließend erhielten die Probanden die in ca. 7,5 ccm Wasser aufgelöste Substanz (1,5 g der Thrombinpräparate) zu trinken, was zu einer sofortigen pH-Verschiebung führte. Bei Erreichen der Anrangs-pH-Werte wurde die Untersuchung abgeschlossen.

Es erwies sich als zweckmäßig, die Kapsel an einem Faden zu befestigen und den Faden während der Untersuchung mit einem Heftpflasterstreifen an einem Mundwinkel zu fixieren (Länge des Fadens: 50 cm aboral der oberen Zahnreihe). Eine vorzeitige Passage aus dem Magen in den Darmkanal wurde so verhindert.

Gleichzeitig wurde vor und 15 und 30 Minuten nach der Applikation der Thrombinpräparate 5 ml Blut aus der

Cubitalvene zur Bestimmung der Heparinrekalzifizierungszeit entnommen.

Bei den Probanden handelte es sich um Klinikpatienten, bei denen durch vorangehende Magensekretionsanalyse eine Hypochlorhydrie ausgeschlossen wurde. Das Alter der Patienten lag zwischen 19 und 73 Jahren.

BESTIMMUNGSMETHODEN

a) Bestimmung der Heparin-Rekalzifizierungszeit (Heparin-Toleranz-Test)

Als Parameter für die Veränderung des Gerinnungsvorganges wurde die heparinrekalzifizierungszeit nach Marbet und Winterstein (12) gewählt. Die Testlösung bestand aus 0,1 ml Heparin und 4,9 ml Calciumchlorid 0,025 mol/l. Bei der Bestimmung wurde 0,5 ml Citratvollblut mit 0,5 ml Testlösung versetzt, und die Zeit der Gerinnung 1 Min. nach dem Zusammengießen bestimmt. Die Bestimmung der Gerinnungszeit erfolgte im Wasserbad bei 37° C. Es wurden prinzipiell Doppelbestimmungen durchgeführt.

b) Bestimmung der Aktivität des Puffers

Als Parameter für die Aktivität des Puffers dienten Dauer und Intensität der pH-Verschiebung.

METHODEN DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG (25)

Die Heparinrekalzifizierungszeit wurde in das Dezimalsystem transformiert und bei Zeitbereichen mit dem Mittelwert gerechnet. Bei den Ergebnissen wurden die pH-Werte auf Zehntel der Einheit, die Zeit der pH-Verschiebung auf volle Minuten und die Heparinrekalzifizierungszeit auf volle Sekunden abgerundet.

Es wurden die Mittelwerte mit 95 % (99%) Vertrauensgrenze und die Standardabweichung nach dem Student-t-Test ermittelt. Die Normalverteilung und somit die Zulässigkeit des Student-t-Testes wurde mit dem KOLMOGOROFF - SMIRNOW - Test nachgewiesen. In ein- und zweifacher Varianzanalyse wurde die Abnahme der Heparinrekalzifizierungszeiten, Präparat A gegen Präparat B, untersucht. Anschließend wurde mit dem DUNCAN - Test die Signifikanz einzelner Mittelwerte berechnet.

ERGEBNISSE

1. Auswertung der pH-Werte

Präparat A: 20 Probanden

Präparat B: 24 Probanden

Mittelwert mit 95 % (99 %)- Ver- trauensgrenze	Standardab- weichung	Student-t-Test
Präp. A $6,5 \pm 0,4$ (0,6)	0,85	$+ = -1,01$
Präp. B $6,8 \pm 0,5$ (0,7)	1,15	$p \geq 0,5$

Die Unterschiede im erreichten pH-Wert bei Anwendung von
Präparat A und Präparat B sind statistisch nicht gesichert.

2. Auswertung der Dauer der pH-Verschiebung

Präparat A: 20 Probanden

Präparat B: 24 Probanden

Geom. Mittelwert 95 % Vertrauensbereich 99 %

Präp. A 22 min	14 - 33 min	12 - 38 min
Präp. B 39 min	27 - 55 min	25 - 61 min

Das arithmetische Mittel beträgt für Präparat A 32 Min.
und für Präparat B 52 Min. Die Fragestellung und der Ver-
lauf der Experimente ließen hier nur den einseitigen
Student-t-Test zu.

	Standardabweichung	Student-t-Test
Präp. A	30,2 min	$t = 1,8145$
Präp. B	42,5 min	$0,05 > p > 0,025$

Der Unterschied in der Dauer der pH-Verschiebung bei Anwendung von Präparat A und Präparat B ist statistisch signifikant. $0,05 > p > 0,025$

3. Auswertung der Heparinrekalkifizierungszeit

Präparat A: 16 Probanden

Präparat B: 18 Probanden

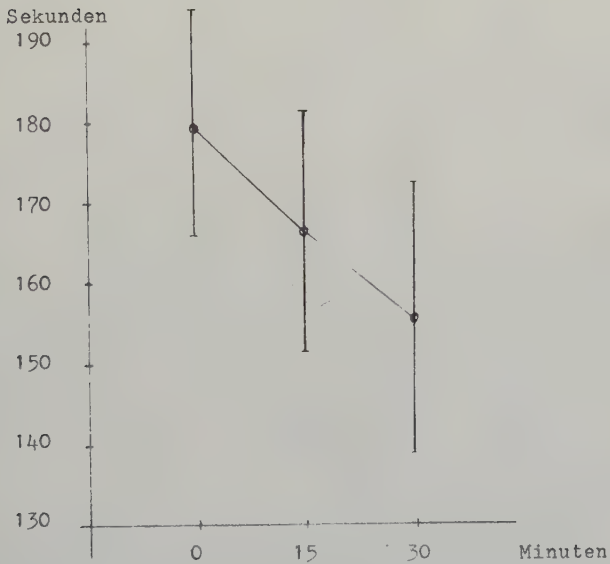
	Mittelwert mit 95 % (99%) Ver- trauensgrenzen	Standard- abweichung	Student-t-Test
0 min			
Präparat A 3'00" $\pm$ 14 " (19")		25 "	$t = 0,76$
Präparat B 2'57" $\pm$ 12 " (16")		25 "	$0,8 > p > 0,6$
15 min			
Präparat A 2'47" $\pm$ 15 " (21")		28 "	$t = 0,86$
Präparat B 2'40" $\pm$ 11 " (15")		22 "	$0,4 > p > 0,3$
30 min			
Präparat A 2'56" $\pm$ 17 " (24")		52 "	$t = 0,41$
Präparat B 2'32" $\pm$ 15 " (18")		20 "	$0,1 > p > 0,6$

Bei der Heparinrekalkifizierungszeit läßt sich kein statistisch zu sichernder Unterschied zwischen Präparat A und Präparat B feststellen.

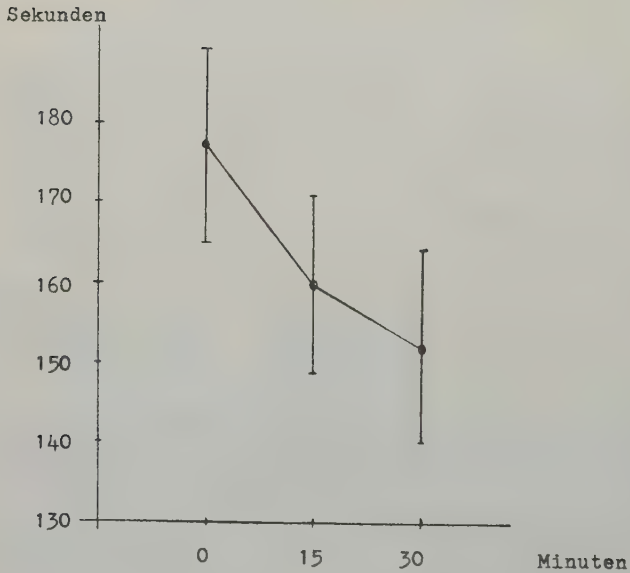
	Student-t-Test
Präparat A 0 - 15'	$t = 1,36 \cdot 0,2 > p > 0,1$
0 - 30'	$t = 2,56 \cdot 0,025 \geq p$
Präparat B 0 - 15'	$t = 2,30 \cdot 0,05 > p > 0,025$
0 - 30'	$t = 2,09 \cdot 0,005 \geq p$

Die Abnahme der Rekalzifizierungszeit vom Ausgangswert zum Wert nach 30 Min. ist für beide Präparate statistisch signifikant, bei Präparat B auch schon die Abnahme zum Wert nach 15 Min.

Graphische Darstellung der Heparinrekalzifizierungszeiten von Präparat A im Abstand von 0, 15 und 30 Min. mit 95% Vertrauensgrenze.



Graphische Darstellung der Heparinrekalzifizierungszeiten von Präparat B im Abstand von 0, 15 und 30 Min. mit 95% Vertrauensgrenze.



DISKUSSION

Um die Unterschiede zwischen Präparat A und Präparat B zu prüfen, verabreichten wir im Doppelblindversuch diese Substanzen an insgesamt 44 Probanden. Wir registrierten mit der Endoradiosonde die eintretende pH-Verschiebung und die Dauer dieses Effektes. Bei 34 Probanden wurde zusätzlich die Heparin-Rekalzifizierungszeit gemessen. Infolge der großen Variabilität der Magensekretion ist eine statistische Beurteilung unumgänglich.

Bezüglich der erreichten Pufferwerte konnten nur unerhebliche Differenzen festgestellt werden. Da bereits mit Präparat A das eingangs geforderte optimale gastrale Milieu, nämlich ein pH-Wert um den Neutralpunkt, erreicht wurde, kam die in vitro gemessene, etwa 5mal stärkere Pufferwirkung von Präparat B in den erzielten pH-Werten nicht zum Ausdruck. Es ist anzunehmen, daß sich bei Patienten mit einer Hyperchlorhydrie des Magens die diesbezügliche Überlegenheit von Präparat B gegenüber Präparat A augenfällig zeigen würde.

Deutliche Unterschiede ergaben sich bei der Dauer der erzielten pH-Verschiebung. Während das arithmetische Mittel bei Präparat A 32 min betrug, lag der Wert bei Präparat B bei 52 min. Die Forderung, den oral zu verabreichenden Thrombinpräparaten Puffer beizugeben, die

das endogastrale pH über eine Zeitdauer von mindestens 20 - 30 min fast bis zum Neutralpunkt verschieben (18), wurde somit von Präparat B sicher erfüllt. Zwar liegt der arithmetische Mittelwert der Dauer der pH-Verschiebung bei Präparat A auch bei 32 min, so darf doch nicht vergessen werden, daß dieser Wert bei unserer Versuchsanordnung bedeutet, daß hier wieder das Ausgangs-pH erreicht ist, ein Wert von pH 1,5 - 2, bei dem die Wirkkomponente des Präparates, das Thrombin, inaktiv wird.

Halbiert man nun das arithmetische Mittel, wobei man auf 16 min bei Präparat A und auf 26 min bei Präparat B kommt, so sind das Marken, bei denen ein pH von 5 nicht unterschritten wurde, und man die Wirksamkeit des Thrombins, was das Milieu angeht, voraussetzen kann. Die Dauer der pH-Verschiebung wird begrenzt durch die Passage des Mageninhalts ins Duodenum. Für die Entleerung des Magens spielt die Reaktion des Magensaftes keine wesentliche Rolle; auch bei fehlender Salzsäuresekretion ist die Entleerung kaum verzögert. Die Regelung der Magenentleerung geschieht in erster Linie durch dessen peristaltische Tätigkeit; d. h. Puffersubstanz und Thrombin gehen Schritt für Schritt am Orte der Applikation verloren.

Als weitere Ursache für die Beendigung der Abpufferung kann das Einsetzen einer reaktiven Säurebildung des sog.

acid-rebound diskutiert werden (19). Barreras (2) wies dieses Phänomen, bei einem der üblichen Antacida, dem Calciumcarbonat, bei Patienten mit Duodenalulkus nach. In diesem Fall ist aber wahrscheinlich nicht das für die Pufferung verantwortliche Carbonat, sondern das Calciumion das wirkende Agens. Eine orale Verabreichung von Calciumcarbonat führt zu einer Erhöhung des Serumcalciumspiegels. Diese hypercalcämie induziert auf vagalem Wege und durch Freisetzung von Gastrin eine Erhöhung der H-Ionensekretion (23). Ob das der alleinige Mechanismus ist, der nach Calcium-Ionen-Zufuhr einen rebound-effekt hervorruft, oder ob dabei auch eine lokale Wechselwirkung mit den Säure produzierenden Belegzellen stattfindet, ist ungewiß. Während Barreras den acid-rebound Mechanismus auf diese Puffersubstanz beschränkt fand, glauben Gloor und Heinkel (9) ihn auch für kleine Mengen Natriumbicarbonat beweisen zu können. Bei ihren Untersuchungen war 52 Min. nach Applikation einer 3 ml kalt gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung die Säurekonzentration signifikant erhöht.

Die Differenzen bei der Auswertung der Heparinrekalzifizierungszeiten zwischen Präparat A und Präparat B sind wenig eindrucksvoll. Sie liegen noch in einem Bereich, in dem man die Abweichung mit dem Zufall erklären kann.

Da der Heparintoleranztest nach Marbet und Winterstein (12) eine sehr empfindliche Methode zur Messung aller aktiven Gerinnungsvorgänge im Blut ist, müssen wir daraus folgern, daß die Art des Antacidum, das dem Schluckthrombin beigegeben wird, für die Änderung der Gerinnungsaktivitäten im strömenden Blut unwesentlich ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 44 Patienten im Doppelblindversuch 2 Schluck-thromboinpräparate verschiedener Puffersubstanzen verabreicht. Mit Hilfe einer Endoradiosonde, dem sog. Heidelberger Sender, wurde die pH-Verschiebung und deren Dauer registriert. Gleichzeitig prüften wir die Beeinflussung des Gerinnungsmechanismus mit Hilfe des Heparintoleranztestes nach MARBET - WINTERSTEIN. Der Gerinnungsmechanismus wurde durch die Verschiedenheit der Puffersubstanzen nicht beeinflusst.

Bei dem Präparat mit dem Natriumphosphat-Magnesiumhydroxid-Gemisch als Antacidum war eine statistisch signifikante Verlängerung der Abpufferung zu verzeichnen, ein Ergebnis, das einen im Vergleich zum Präparat mit Phosphatpuffer verstärkten therapeutischen Effekt annehmen läßt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Ardenne, M. v., und Sprung, H. B.:
Über den verschluckbaren Intestinalsender für pH-Wert
Signalisierung.
Naturwissenschaften 45, 564 (1958)
2. Barreras, R. F.:
Acid secretion after calcium carbonate in patients
with duodenal ulcer.
New Eng. J. Med. 282, 1402 (1970)
3. Berg, G., Demand, H., Ottenjann, R.:
Prüfung und Beurteilung von Antacida.
Fortschr. Med. 85, 983 (1967)
4. Bumm, H. W.:
Zur Praxis der Behandlung akuter Magen-Darmblutungen
vom häuslichen Krankenbett aus bis zur endgültigen
Sanierung des Ausgangsleidens.
Zeitschr. für Allg. Med. 46, 772 (1970)
5. Daly, B. M.:
Use of buffer thrombin in treatment of gastric hemorrhage.
Arch. Surg. 55, 208 (1947)
6. Demling, L.:
Moderne Therapie der Verdauungskrankheiten.
Urban-Schwarzenberg München-Berlin 1961
7. Demling, L., und Bachmann, K.:
Biotelemetrie.
Thieme Stuttgart 1970

8. Due, La J. S.:
The treatment of massive hemorrhage due peptic ulcer.
J. Amer. Med. Ass. 113, 373 (1939)
9. Gloor, M., und Heinkel, K.:
Die Beeinflussung der Magensekretion durch kleine
Mengen Natriumbicarbonat.
Z. Gastroenterol. 7, 21 (1969)
10. Halhuber, M. J., Kirchmair, H.:
Notfälle in der Inneren Medizin.
Urban-Schwarzenberg München-Berlin 1970
11. Kuschinsky, G.:
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung.
Thieme Stuttgart 1966
12. Marbet, R., und Winterstein, A.:
Der Heparintoleranztest.
Ärztl. Fschg. 9, 460 (1955)
13. Mauerhofer, R.:
Beitrag zur Frage der Therapie der akuten massiven
Ulкусblutung.
Diss. Zürich 1951
14. Nöller, H. G.:
Ergebnisse der Magenfunktionsermittlung mit der Endo-
radiokapsel, einem neuen Hilfsmittel der Magendia-
gnostik.
Fortschr. Med. 80 351 (1962)

15. Möller, H. G., und Lange, H.:
"Heidelberger Kapsel" ein Kleinstsender für die pH-Messung im Magen.
Telefunken-Zeitung 36, 265 (1963)
16. Ottenjann, R.:
Konservative Therapie des Magen- und Duodenalgeschwürs.
Dtsch. med. Wschr. 95, 2441 (1970)
17. Ottenjann, R.:
Endogastrale Aciditätsmessung mit der Endoradiosonde.
Fortschr. Med. 84, 373 (1966)
18. Ottenjann, R., Tomatis, H., Steger, W.:
Zur Wirksamkeit von Schluckthrombin.
Med. Klin. 62, 1751 (1967)
19. Pereira-Lima, J., und Hollander, F.:
Gastric acid rebound, a review.
Gastroenterology 37, 145 (1959)
20. Pfister, K. H., Pirtkien, R., Seybold, G.:
Vergleichende Untersuchungen über die Ausheberungsmethode und telemetrische pH-Messung zur Funktionsdiagnostik des Magens und ihre Anwendung zur Beurteilung von Medikamentenwirkungen.
Z. Gastroenterol. 7, 28 (1969)
21. Ritchard, M. H.:
A general method for estimating the properties of antacids.
Gut 8, 73 (1967)

22. Seegers, W. H.:
Prothrombin.
Harvard University Press, Cambridge 1962
23. Smallwood, R. A. :
Effect of intravenous calcium administration on
gastic secretion of acid and pepsin in man.
gut 8, 592 (1967)
24. Usteri, C., matter, M., Koller, F.:
Experimenteller Beitrag zur Thrombintherapie der
akuten Magenblutung.
Schweiz. med. Wschr. 83, 674 (1953)
25. Weber, E.:
Grundlagen der biologischen Statistik.
Fischer Stuttgart 1967

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. L. Demling, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, der mir die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik zur Verfügung stellte.

Herr Priv. Doz. Dr. R. Ottenjann überließ mir das Thema und unterstützte mich tatkräftig durch sein stetes Interesse. Ihm gilt mein besonderer Dank.

LEBENS LAUF

Am 8. August 1947 wurde ich, Hartwig W. Bauer, als drittes Kind des Elektrotechnikers Wilhelm Bauer und seiner Frau Anna, geb. Martin, in Mindelheim, Bayern geboren.

Ich bin wohnhaft in Derndorf, Schulstr. 99, Kreis Mindelheim.

1953 - 57 Besuch der Grundschule

1957 - 66 Internatsschüler am math.-nat. Zweig des Maristenkollegs in Mindelheim

Juli 1966 Reifeprüfung

Ab WS 66/67 Studium an den Universitäten Freiburg, Wien und Erlangen

Juli 1969 ärztliche Vorprüfung

November 1972 ärztliche Prüfung

